

LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINALIS GÉL KEZELÉS HATÁSA AZ ÉLETMINŐSÉGRE

KOVÁCS Norbert^{1, 2}, ASCHERMANN Zsuzsanna¹, ÁCS Péter¹, BOSNYÁK Edit¹, DELI Gabriella¹,
JANSZKY József^{1, 2}, KOMOLY Sámuel

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²MTA-PTE, Klinikai Idegtudományi Képző Kísérleti Kutatócsoport, Pécs

THE IMPACT OF LEVODOPA-CARBIDOPA INTESTINAL GEL ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PARKINSON'S DISEASE

Kovács N, MD; Aschermann Zs, MD; Ács P, MD;
Bosnyák E, MD; Deli G, MD; Janszky J, MD; Komoly S, MD
Ideggyogy Sz 2014;67(7-8):245-250.

Kapcsolódó



cikk online

Bevezetés – A levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG-) kezelés az előrehaladott Parkinson-kór kezelésére szolgáló eljárás. Vizsgálatunk célja a Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinikán LCIG-kezelésben részesülő betegek életminőségében bekövetkező változások meghatározása volt.

Módszer – A vizsgálatba nyolc Parkinson-kóros beteget vontunk be (életkor: $68,1 \pm 4,4$ év, betegségstartam: $14,5 \pm 6,2$ év, fluktuációk fennállási ideje: $8,9 \pm 3,1$ év). A betegek életminőségét (EQ-5D-5L, PDQ-39), a Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát (Hoehn-Yahr Skála, MDS-UPDRS és Klinikai Globális Összbenyomás – Súlyosság), a nem motoros tünetek súlyosságát (PDSS-2, Epworth Skála, Beck Depresszió Önkitaló Kérdőív) és a fluktuáció mértékét (betegnapló) az LCIG-kezelést megelőzően, illetve az azt követő hat és 12 hónapban vizsgáltuk.

Eredmények – Az LCIG-kezelés mellett a betegek életminősége mind az EQ-5D (0,257-ről 0,662-re, $p=0,009$), mind a PDQ-39 (34 pontból 26 pontra, $p=0,038$) skálán jelentős mértékben javult. Az MDS-UPDRS összes pontszám 105 pontból 68 pontra mérséklődött ($p=0,011$), miközben az alvásminőség (PDSS-2: 25-ről 22 pontra), a nappali aluszékonyság (Epworth: 12-ről 7-re) és a depresszió (20-ról 15 pontra) javult. Az ON idő napi 4,5 órától 10,0 órára nőtt, miközben az OFF idő napi 4,5 órától 0,5 órára mérséklődött.

Következtetés – Az LCIG-kezelés mellett a betegek életminősége és a jó mozgásteljesítménnyel töltött időszakok hossza is jelentős mértékben javítható, amivel párhuzamosan a motoros és a nem motoros tünetek súlyossága is mérsékelhetővé válik.

Background – The levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy can improve the severe fluctuations associated with advanced Parkinson's disease (PD). Our aim was to assess the improvement in the health related quality of life of PD patients treated with LCIG at University of Pécs.

Methods – Eight PD patients were evaluated (age: 68.1 ± 4.4 years, disease duration: 14.5 ± 6.2 years, duration of fluctuations: 8.9 ± 3.1 years). Before the initiation of LCIG treatment and 6 and 12 months later, the health-related quality of life (PDQ-39 and EQ-5D-5L), severity of PD-related symptoms (MDS-UPDRS, Hoehn-Yahr Scale, Clinical Global Improvement - Severity) and major non-motor symptoms (PD Sleep Scale 2nd version: PDSS-2, Epworth Scale and Beck Depression Inventory: BDI) were assessed.

Results – Health-related quality life improved after LCIG treatment measured by both EQ-5D-5L (from 0.257 to 0.662, $p=0.009$) and PDQ-39 (from 34 to 26 points, $p=0.038$). Meanwhile PD-related symptoms (MDS-UPDRS total score: from 105 points to 68 points, $p<0.05$) sleep quality (PDSS-2: from 25 to 22 points, $p<0.05$), daytime sleepiness (Epworth: from 12 to 7 points, $p<0.05$) and depression (BDI: from 20 to 15 points, $p<0.05$) also improved. Median ON time improved from 4.5 hours to 10.0 hours; whereas, the OFF time decreased from 4.5 to 0.5 hours ($p<0.05$).

Conclusion – Both the quality of life and the clinical features of PD can be improved by LCIG treatment in advanced PD.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, pontozóskálák, életminőség

Keywords: Parkinson's disease, rating scales, quality of life

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Norbert,

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika;

7623 Pécs, Rét utca 2. Telefon: +36 72 535-910, fax: +36 72 535-911, e-mail: kovacsnorbert06@gmail.com

Érkezett: 2014. május 5. Elfogadva: 2014. július 9.

www.elitimed.hu

A Parkinson-kór előrehaladott fázisában a per os gyógyszerelés hatékonysága változóképpé válik. Az egyenetlen gyógyszerfelfelvétel, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatis gyógyszer-szint-ingadozás következményében megjelenő motoros komplikációk a betegek életvitelét kiszámíthatatlanná teszik, ami végső soron az életminőség, a munkaképesség és az önellátás drasztikus romlásához vezethet¹.

Az előrehaladott Parkinson-kóros betegek egy részénél a motoros komplikációk olyan súlyos fokúak, hogy még a kezelési irányelveknek messze-megfelelő „optimális” per os kombinációs kezeléssel is csak korlátozott javulás érhető el. Ezekben az esetekben a folyamatos dopaminerg stimuláció módszereinek alkalmazása eredményezhet érdemi javulást¹⁻⁴. Magyarországon a mély agyi stimuláció 2001 óta^{5, 6}, míg a levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG-) kezelés 2011 óta⁷ érhető el társadalombiztosítási támogatással.

Vizsgálatunkban a Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinikán LCIG-kezelésben részesülő betegek életminőségében, illetve a Parkinson-kór motoros és nem motoros tüneteiben bekövetkező javulás mértékének meghatározását tűztük ki célul.

Betegek és módszerek

BETEGEK

Vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG-kezelésben részesülő nyolc Parkinson-kóros beteget vontuk be. A betegek az OGYI-GYEMSZI és ETT-TUKEB engedélyének megfelelően beleegyezésüket adták a vizsgálatba (OGYI/47439-61/2013 és 5081-2/2014/EKU (61/2014)). A betegek átlagéletkora 68,1±4,4 év, az átlagos betegségtartam 14,5±6,2 év, míg a fluktuációk megjelenésétől a LCIG-kezelés elindításáig eltelt idő 8,9±3,1 év volt. Hét beteg esetében a Parkinson-kór rigid-akinetikus, míg egy betegnél kevert típusba volt sorolható. A nemzetközi és a hazai kivizsgálási protokoll alapján³ egyik beteg esetében sem javasoltunk mély agyi stimulációs kezelést: major vagy enyhe fokú neurokognitív zavar jelenléte (n=6), tartós antipszichotikus kezelést igénylő pszichiátriai tünetek (n=3), koponya-MR-felvételen észlelhető eltérések, úgymint kifejezett vascularis encephalopathia vagy súlyos fokú atrophia cerebri (n=7), kifejezett dysarthria (n=1), korábbi kétoldali ablatív beavatkozás (n=1) miatt. Az elvégzett levodopateszt alapján minden betegünkönél legalább 30%-os javulást detektáltunk. LCIG-kezelés indikációjaként a per os gyógyszeres

kezeléssel nem uralható motoros komplikációk (peak-of-dose dyskinesia, megjósolhatatlan OFF állapot, OFF dystonia) szolgált. Túlmozgásmentes ON időszakokban betegeink önállóak voltak, illetve mozgásteljesítményük alapján legalább a ház körüli munkák elvégzésére alkalmasak voltak. Azonban a per os kezelés mellett jelentkező fluktuációk (dyskinesia vagy OFF periódusok) miatt ezek a képességeik korlátozottá váltak.

MÓDSZEREK

A betegek állapotát az LCIG-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés megkezdését követően fél évvel (6±2 hónappal) és egy évvel (12±2 hónappal) később mértük fel.

A Parkinson-kór súlyosságát a Hoehn–Yahr-skála, a Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (CGI-S) és a Movement Disorders Society által szponzorált MDS-UPDRS⁸ skála segítségével határoztuk meg.

Az életminőséget az EuroQol EQ-5D(-5L)⁹ és a PDQ-39¹⁰ skálák használatával mértük fel. Az EQ-5D általános, etiológiától független életminőség-skála, mely a mozgászavarok esetében is alkalmazható¹¹⁻¹⁷. Az EQ-5D (-5L) alapvetően két részből áll: Az első rész az egészséggel kapcsolatos életminőség öt területét térképezi fel, a mozgékonytságot, az önellátást, a szokásos tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy a rossz közérzet jelenlétét, illetve a szorongás vagy a lehangoltság mértékét. A válaszok alapján a betegek életminőségét -0,520 és +1,000 közötti pontszámmal jellemeztük (EQ-5D Összesítő index); az előbbi a lehetséges legrosszabb, míg az utóbbi a lehető legjobb életminőséget jelenti. A skála második része vizuális analóg skálát tartalmaz, amin a betegnek az egészségi állapotát kellett jellemeznie (EQ-VAS skála: 0–100% értékkel, ahol 100% jelenti a tökéletes állapotot).

A PDQ-39 a Parkinson-kórra nézve specifikus életminőséget felmérő skála, mely alapvetően nyolc területet vizsgál: a mozgékonytságot, a mindennapi tevékenységeket, az érzelmi jóllétet, a stigmát, a szociális támogatás igényét, a gondolkodást, a kommunikációt és a testi diszkomfortot. A globális életminőséget a nyolc területen elért átlagként definiált PDQ-39 SI (Összefoglaló index, Summary Index) értékkel jellemezhetjük, amely 0–100 közötti értéket vehet fel. A PDQ-39 esetében az alacsonyabb értékek jelentik a jobb életminőséget.

A főbb nem motoros tüneteket a Parkinson-kór Alváspontozó Skála 2. verziójával (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2)¹⁸, az Epworth Aluszékonyság Skálával és a Beck Depresszió Önkítöltő Kérdőívvel értékeltük.

A fluktuációk időtartamát olyan betegnapló alapján számoltuk ki, ahol a betegek félóránként jelölték meg mozgásteljesítményüket (ON dyskinesia nélkül, ON enyhe nem zavaró dyskinesiaival, ON súlyos dyskinesiaival, OFF állapot, nappali vagy éjszakai alvás). A fluktuációk súlyosságát az Egységes Diszkinézia Pontozó Skálával (UDysRS) határoztuk meg^{19, 20}.

STATISZTIKA

A statisztikai analízist az IBM SPSS programcsomag 21-es verziójával (IBM Inc., USA) végeztük. A kis esetszám miatt a nem parametrikus Friedman-tesztet végeztük el, a szignifikancia szintjének a 0,05-öt tekintettük.

Eredmények

GYÓGYSZERES KEZELÉS

Az LCIG-kezelés előtt minden betegünk részesült levodopa/carbidopa/entacapon kezelésben (átlagos levodopadózis: 775 mg/nap, 300–1200 mg/nap), melyet naponta átlagosan hat alkalomra (tartomány: 5–7 alkalom/nap) osztva alkalmaztak. Emellett öt beteg részesült dopaminagonista- (ropinirol: három esetben: 12–20 mg/nap dózis, pramipexol: egy beteg esetében: 2,1 mg/nap és rotigotin: egy beteg esetében: 12 mg/nap dózis) kezelésben. Négy beteg használt retard levodopakészítményt (Madopar HBS 1–2 kapszula éjszakára) és öt beteg vízdékonnyal levodopát.

A 12 hónapos kontroll során az átlagos LCIG-dózis 1152 mg/nap (tartomány 1200–2000 mg/nap), ami mellett két beteg kapott kis dózisú dopaminagonista (0,52 mg pramipexol retard, illetve 4 mg ropinirol retard) kombinációt. A dopaminagonista-kezelés indikációja az affektív nem motoros tünetek kontrollja volt. Az éjszakai tünetek enyhítésére további két betegnél alkalmaztunk 1-1 tablettát 200 mg-os levodopa/carbidopa/entacapon kezelést. A reggeli pumpakezelés elindítása előtt négy beteg használt 50–100 mg vízdékonnyal levodopakészítményt.

A PARKINSON-KÓR TÜNETEINEK SÚLYOSSÁGA

A Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát mérő skálák közül az MDS-UPDRS mindennapi életvitel motoros tünetei (M-EDL) alskála, az MDS-UPDRS összes pontszám, a nyelvi validálás alatt álló UDysRS összes pontszám és a Klinikai Globális Összbenyomás – Súlyosság mutatott statisztikailag szignifikáns mértékű javulást (**1. táblázat**). A

Hoehn–Yahr-skála, az MDS-UPDRS motoros tünetek vizsgálata (ME) alskálája tendenciózus javulást mutatott.

ÉLETMINŐSÉG

Az EQ-5D skála Összesítő indexe, Vizuális analóg skálája, illetve a Mozgékonyosság, az Önellátás, a Szokásos tevékenységek és a Fájdalom/Rossz közérzet alegysége is szignifikáns mértékű javulást mutatott. A Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 skála Összesítő indexe, illetve a Mozgékonyosság, a Mindennapi tevékenységek és a Gondolkodás alegysége is szignifikáns mértékben javult az LCIG-kezelést követően (**1. táblázat**).

NEM MOTOROS TÜNETEKET MÉRŐ SKÁLÁK

LCIG-kezelés mellett a depresszió mértéke a Beck Depresszió Önkítöltő Kérdőív alapján jelentős mértékben javult, miközben a nappali aluszékonyosság (Epworth Skála) és az éjszakai alvás minősége (PDSS-2) is kedvezően változott.

BETEGNAPLÓ ÉRTÉKELÉSE

Egy évvel a LCIG-kezelés elkezdését követően az átlagos ON időtartam 4,5 órától 10,0 órára nőtt, ami statisztikailag szignifikáns mértékű. Ezzel párhuzamosan az OFF idő 4,5 órától 0,5 órára, és a súlyos dyskinesia időtartama pedig 2,3 órától 0,5 órára csökkent (**1. táblázat**). Miközben a nappali alvás-mennyiség érdemben nem változott, az éjszakai alvás hossza közel három órával megnőtt, ami indirekt módon az alvásminőség javulására utalhat.

MELLÉKHATÁSOK ÉS SZÖVŐDMÉNYEK

Tekintettel arra, hogy az összes beteg az LCIG-kezelést megelőzően már levodopakezelésben részesült, új levodopa-mellékhatás nem jelentkezett. A követés alatt minden beteg esetében legalább egy esetben előfordult megfelelő sebtoalett-re megszűnő lokális váladékozás. Három betegnél vált szükségessé egy-egy alkalommal per os antibiotikus kezelés, ami mellett a lokális infekció teljes mértékben meggyógyult. A vizsgált időszakban két betegnél PEJ-csere és egy beteg esetében keloid miatt helyi érzéstelenítésben végzett lokális kimetszés történt.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy a vizsgálatunkba bevont LCIG-kezelésben részesülő betegek száma kicsinek

1. táblázat. LCIG-kezelés mellett észlelhető klinikai és életminőségbeli változások

Parkinson-kór tünetei		Duodopakezelés előtt			Hat hónapos kezelés			12 hónapos kezelés			Statiszika
		Medián	25. per-centil	75. per-centil	Medián	25. per-centil	75. per-centil	Medián	25. per-centil	75. per-centil	
Életminőség	Hoehn–Yahr-stádium	3	3	4	3	2	3	3	2	3	0,061
	MDS-UPDRS nM-EDL	18	16	27	16	14	21	18	15	20	0,483
	MDS-UPDRS M-EDL	23	22	30	10	8	23	9	7	12	0,022
	MDS-UPDRS ME	52	35	57	37	31	41	36	33	37	0,195
	MDS-UPDRS MC	9	6	11	7	5	9	6	5	9	0,538
	MDS-UPDRS Összes pontszám	105	84	113	74	57	92	68	62	79	0,011
	UDysRS Összes	47	47	50	27	26	32	34	26	44	0,042
	Klinikai Globális Összbenyomás (CGI-S)	5	5	6	4	3	4	4	4	5	0,008
	EQ-5D-5L Vizuális Analógskála*	55	35	68	70	45	80	60	40	70	0,068
	EQ-5D-5L Összesítő index *	0,275	0,261	0,365	0,607	0,455	0,781	0,662	0,450	0,801	0,009
Nem motoros tünetek	EQ-5D-5L Mozgékonyság	3	3	3	2	2	2	2	2	2	0,006
	EQ-5D-5L Önellátás	3	2	3	1	1	2	1	1	2	0,015
	EQ-5D-5L Szokásos Tevékenységek	3	3	3	2	1	2	2	1	3	0,015
	EQ-5D-5L Fájdalom	3	3	3	2	1	3	3	2	3	0,022
	EQ-5D-5L Szorongás	3	2	3	2	2	3	2	1	2	0,717
	PDQ-39 Mozgékonyság	56	43	73	38	30	50	39	23	45	0,038
	PDQ-39 Mindennapi tevékenységek	38	21	50	21	13	63	19	17	25	0,032
	PDQ-39 Érzelmi jóllét	35	25	46	42	21	50	31	25	42	0,150
	PDQ-39 Stigma	22	13	63	13	6	50	6	0	38	0,076
	PDQ-39 Szociális támogatás	17	8	33	15	13	25	8	0	25	0,717
Betegnapló	PDQ-39 Gondolkodás	28	19	44	19	19	38	19	13	19	0,023
	PDQ-39 Kommunikáció	21	17	33	8	0	17	13	0	25	0,058
	PDQ-39 Testi diszkomfort	46	33	58	42	25	58	50	33	58	0,472
	PDQ-39 Összesítő index	34	30	39	27	20	32	26	19	30	0,038
	Beck összpontszám	20	15	24	17	10	22	15	13	22	0,011
	Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió	25	17	28	18	13	23	22	20	23	0,040
	Epworth Aluszékonyság Skála	12	9	15	12	6	16	7	5	11	0,022
	ON dyskinesia nélkül idő*	4,5	3,8	6,0	8,8	5,0	10,5	10,5	8,0	10,5	0,030
	ON enyhe dyskinesiaival idő	4,5	2,8	5,3	5,5	2,8	7,8	3,3	0,5	5,5	0,084
	ON súlyos dyskinesiaival idő	2,3	1,5	3,3	0,5	0,0	,8	0,5	0,0	0,9	0,026
	OFF idő	4,5	4,0	5,3	1,5	1,0	2,0	0,5	0,5	1,0	0,003
	Napközbeni alvásidő	1,3	0,5	2,0	1,3	1,0	1,8	1,0	1,0	2,0	0,467
	Éjszakai alvás idő*	6,3	5,8	6,8	7,5	5,3	8,5	9,3	7,5	10,5	0,009

A skálák esetében az alacsonyabb pontszámértékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a *-gal jelzett vizsgálatokat, ahol a nagyobb értékek párosulnak jobb klinikai állapottal vagy életminőséggel.
EQ-5D: EuroQol Group EQ-5D Életminőség Kérdőív; MDS-UPDRS: Movement Disorders Society által szponzorált Egységes Parkinson-kór Pontozóskála; MDS-UPDRS MC: az MDS-UPDRS motoros komplikációk vizsgálatára; MDS-UPDRS ME: az MDS-UPDRS motoros tünetek vizsgálatára; MDS-UPDRS M-EDL: MDS-UPDRS, a mindennapi életvitel motoros tünete; MDS-UPDRS nM-EDL: MDS-UPDRS, a mindennapi életvitel nem motoros tünete; PDQ-39: 39 elemből álló Parkinson-kór Életminőség Kérdőív

mondható, az LCIG-kezelés bevezetését követően számos országban publikáltak hasonló esetszámú, egyéves kezelési eredményeket bemutató megfigyeléses vizsgálatot^{21–24}. Ezen elemzések célja kettős: egyrészt bemutatni, hogy a kezelés elérhető a betegek számára az adott centrumban és másrészt az elért eredmények összehasonlíthatók a nemzetközi eredményekkel. Cikkünk megírásakor ez utóbbi minőségelemzést tartottuk elsődleges feladatunknak.

Mind az általános egészségügyi életminőség felmérésére szolgáló EQ-5D, mind a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 SI alapján betegeinknél az életminőség jelentős fokban javult. Az életminőségben bekövetkező javulás mértéke a nemzetközi hatékonyságnak megfelelő^{25–27}. Mivel a betegek jó mozgásteljesítménnyel járó dyskinesia nélküli ON ideje 5,5 órával megnőtt és az OFF időtartam is négy órával csökkent, a betegek életvitelük kiszámíthatóbbá vált. Ez pedig a motoros tünetek okozta korlátozottság (MDS-UPDRS nM-EDL: Mindennapi életvitel motoros tünetei) számottevő csökkenéséhez is vezetett.

Az LCIG-kezelés mellett nemcsak a motoros, hanem a főbb nem motoros tünetekben is javulást észleltünk. Az alvásminőség javulására nemcsak a PDSS-2 skálán bekövetkező csökkenő pontszámok, hanem a betegnaplóban detektálható éjszakai alvás-

tartam-növekedés is utalt. Egy évvel az LCIG-kezelés megkezdését követően a nappali aluszékonyság mértéke az Epworth Skálán 5 pontos javulást mutatott. A Beck Depresszió Kérdőívben is átlagosan 5 pontos javulást észleltünk, ami a depresszió vonatkozásában klinikailag releváns mértékűnek tekinthető²⁸.

Összefoglalás

Az LCIG-kezelés alkalmazásával azon előrehaladott Parkinson-kóros betegek életminősége is jelentős mértékben javítható, akik az „optimális” per os kombinációs kezelés mellett is súlyos fluktuációt mutatnak. Az LCIG-kezelés mellett a jó mozgásteljesítménnyel járó időszakok hossza megnövelhető, ami a betegek életvitelét kiszámíthatóvá és aktívabbá teheti.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálat kivitelezését az OTKA PD103964, a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Ösztöndíja, a Magyar Neuroimaging Alapítvány, a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017 és a Nemzeti Agykutató Program – KTIA_13_NAP-A-II/10. nyilvántartási számú pályázata támogatta.

IRODALOM

- Kovács N. A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése. Evidence-based treatment of Parkinson's disease. Orvostovábbképző Szemle 2011;18(Különszám 2011 július):11-7.
- Aschermann Z, Kovács N, Komoly S. Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: lehetőségek 2013-ban. Ideggyógy Sz 2013;66(5-6):209-10.
- Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, et al. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. Lege Artis Medicinae 2009;19(2):119-26.
- Klivenyi P, Vecsei L. Levodopa/carbidopa intestinalis géllal végzett klinikai vizsgálatok. Ideggyógy Sz 2014;67(1-2):5-8.
- Fehér G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, et al. A kétoldali szubtalamikus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. Ideggyógy Sz 2010;63(9-10):314-9.
- Tamás G, Takáts A, Radics P, Rózsa I, Csibri É, Rudas G, et al. A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegek kezelésében. Ideggyógy Sz 2013;66(3-4):115-20.
- Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G. Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában. Ideggyógy Sz 2013;66(11-12):365-71.
- Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, et al. Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? Ideggyógy Sz 2014;67(3-4):129-34.
- Szende A, Nemeth R. Health-related quality of life of the Hungarian population. Orv Hetil 2003;144(34):1667-74.
- Fazekas G, Kulmann L. Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja. Ideggyógy Sz 2001;54(1-2):42-4.
- Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N. Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. Qual Life Res 2008;17(9):1173-81.
- Luo N, Low S, Lau PN, Au WL, Tan LC. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with Parkinson's disease? A study in Singapore. Ann Acad Med Singapore 2009;38(6):521-8.
- Luo N, Ng WY, Lau PN, Au WL, Tan LC. Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. Qual Life Res 2010;19(4):565-9.
- Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D—a generic quality of life measure—is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69(1):67-73.
- Klivenyi P, Vecsei L. The use of Stalevo in Hungary for patients with Parkinson disease and its effect on the quality of life. Ideggyógy Sz 2008;61(1-2):42-8.
- Bokor M, Szentesi A. The effect of Stalevo-dosing on qua-

- lity of life of Parkinsonian patients with wearing-off. *Ideggyogy Sz* 2010;63(7-8):247-51.
17. Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Illés Z, et al. Dystonia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. *Ideggyogy Sz* 2012;65(7-8):249-60.
 18. Kovács N, Pál E, Janszky J, Bosnyák E, Ács P, Aschermann Z, et al. Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. *J Neurol Sci* 2013;333(Suppl 1):e139.
 19. Goetz CG, Stebbins GT, Theeuwes A, Stocchi F, Ferreira JJ, van de Witte S, et al. Temporal stability of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord* 2011;26(14):2556-9.
 20. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008;23(16):2398-403.
 21. Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis* 2013;2013:362908.
 22. Annic A, Devos D, Seguy D, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165(8-9):718-27.
 23. Lundqvist C, Nystedt T, Reiertsen O, Grotli R, Beiske AG. Continuous treatment with levodopa of Parkinson disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(19):2638-40.
 24. Santos-Garcia D, Macias M, Llana M, Fuster-Sanjurjo L, Echarri-Piudo A, Belmonte S, et al. Experience with continuous levodopa enteral infusion (Duodopa®) in patients with advanced Parkinson's disease in a secondary level hospital. *Neurologia* 2010;25(9):536-43.
 25. Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(8):916-29.
 26. Odin P, Wolters E, Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol Sci* 2008;29(Suppl 5):S387-8.
 27. Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(3):339-45.
 28. Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, et al. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res* 2005;135(3):229-35.